

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕГО НАЧАЛА
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 16 ЛЕТ СО
СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Касимова Муштари Мирхамитовна

Ташкентский государственный медицинский университет

Халимова Ханифа Мухсимовна

Ташкентский государственный медицинский
университет, кафедра неврологии и медицинской психологии

Рашидова Нилуфар Сафаевна

Ташкентский государственный
медицинский университет, кафедра
неврологии и медицинской психологии

Введение

Спинальная мышечная атрофия является одной из наиболее клинически значимых наследственных нервно-мышечных патологий детского возраста. В классическом варианте заболевания патологический процесс связан с биаллельными патогенными изменениями гена SMN1, расположенного в области 5q13, результатом чего становится выраженное снижение синтеза полноценного белка SMN. Функциональная недостаточность данного белка сопровождается преимущественным поражением α -мотонейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер ствола головного мозга, что клинически проявляется симметричной проксимальной мышечной слабостью, гипотонией, гипо- или арефлексией, нарушением формирования двигательных навыков и прогрессирующей мышечной атрофией. В тяжелых случаях по мере

развития заболевания присоединяются нарушения глотания, кашлевого рефлекса и вентиляционной функции легких [1–3].

Особое место в формировании фенотипа СМА занимает ген SMN2, который структурно близок к SMN1, однако вследствие особенностей сплайсинга преобладающая часть его транскриптов не содержит экзон 7 и обеспечивает образование лишь небольшого количества полноразмерного функционального SMN-белка. Поэтому число копий SMN2 рассматривается как один из важнейших, хотя и не абсолютных, модификаторов тяжести заболевания. Как правило, наличие двух копий SMN2 чаще ассоциируется с тяжелым ранним фенотипом, тогда как увеличение числа копий способствует более позднему дебюту и сравнительно медленному прогрессированию заболевания.

До появления патогенетической терапии клиническое течение СМА определялось преимущественно естественной прогрессирующей утратой моторных функций. Особенно неблагоприятным был прогноз при СМА I типа, при которой первые симптомы развиваются в первые месяцы жизни, ребенок не приобретает способность к самостоятельному сидению, а прогрессирующее поражение дыхательной мускулатуры исторически было одной из основных причин ранней летальности. Современные терапевтические возможности существенно изменили данную парадигму и фактически сформировали новый фенотип заболевания — так называемую «леченную СМА», при которой пациенты могут приобретать двигательные навыки, ранее практически недостижимые при естественном течении болезни.

Важнейшим этапом развития терапии СМА стали исследования антисмыслового олигонуклеотида нусинерсена. В рандомизированном исследовании ENDEAR R.S. Finkel и соавт. продемонстрировали, что у детей с

инфантильным дебютом СМА моторный ответ наблюдался у 51% пациентов, получавших нусинерсен, тогда как в контрольной группе такого ответа не зарегистрировано. Одновременно была выявлена более высокая вероятность бессобытийной и общей выживаемости, причем более выраженная эффективность отмечалась у детей с меньшей продолжительностью заболевания до начала лечения [1]. Эти результаты впервые убедительно показали, что патогенетическое воздействие способно не только замедлять естественное течение заболевания, но и обеспечивать приобретение новых моторных навыков.

Аналогичная закономерность была установлена E. Mercuri и соавт. в исследовании CHERISH у детей с более поздним дебютом СМА. Через 15 месяцев среднее увеличение HFMSE на фоне нусинерсена составляло около 4 баллов, тогда как в контрольной группе наблюдалось снижение функционального показателя. Клинически значимого увеличения HFMSE минимум на 3 балла достигли 57% детей основной группы против 26% группы контроля. Авторы также отмечали, что наиболее выраженное улучшение наблюдалось у более молодых детей и при меньшем интервале между началом симптомов и проведением патогенетического лечения [2].

Значимость максимально раннего терапевтического вмешательства стала особенно очевидной после публикации результатов исследования NURTURE. D.C. De Vivo и соавт. наблюдали детей с генетически подтвержденной СМА, у которых лечение нусинерсеном было начато еще до появления клинических симптомов. Полученные данные продемонстрировали принципиально иной уровень моторного развития по сравнению с естественным течением заболевания и подтвердили концепцию «терапевтического окна», когда сохранение достаточного пула функционально активных мотонейронов

позволяет получить наиболее выраженный эффект от увеличения количества SMN-белка [4].

Еще одним направлением стала заместительная генная терапия. J.R. Mendell и соавт. показали возможность доставки функциональной копии SMN1 посредством AAV9-вектора. В раннем исследовании у детей с СМА I типа применение онасемногена абепарвовекса сопровождалось существенным улучшением показателей CHOP INTEND и достижением двигательных навыков, которые крайне редко встречались при естественном течении тяжелой СМА [3]. Последующее исследование SPR1NT дополнительно продемонстрировало принципиальные преимущества пресимптоматического лечения. Среди 14 детей с двумя копиями SMN2, получивших генную терапию до развития симптомов, все смогли самостоятельно сидеть не менее 30 секунд, причем большинство достигло этого навыка в возрастные сроки, приближенные к физиологическим [7].

Значительный вклад в расширение возможностей лечения внес пероральный модификатор сплайсинга SMN2 рисдиплам. В исследованиях FIREFISH G. Baranello, B.T. Darras и соавт. показали, что терапия рисдипламом у детей с СМА I типа сопровождается улучшением CHOP INTEND и приобретением моторных навыков. После 12 месяцев лечения 29% детей могли самостоятельно сидеть не менее 5 секунд, 56% достигли CHOP INTEND не менее 40 баллов, а у 90% увеличение CHOP INTEND составляло не менее 4 баллов [5, 6].

При СМА II и III типов также накоплены данные о способности SMN-модифицирующей терапии стабилизировать или улучшать двигательные функции. В исследовании SUNFISH применение рисдиплама у пациентов с СМА II и неамбулаторной СМА III типа сопровождалось статистически значимым преимуществом по моторным показателям в сравнении с плацебо, а

длительное наблюдение продемонстрировало сохранение эффекта на протяжении последующих лет [9].

На современном этапе становится очевидным, что наличие эффективного лекарственного препарата само по себе не гарантирует максимального функционального восстановления. Исход лечения определяется сочетанием возраста пациента, продолжительности заболевания до начала терапии, количества копий SMN2, исходного числа сохранных мотонейронов, состояния дыхательной и бульбарной функций, выраженности контрактур и сколиоза, а также доступности качественной мультидисциплинарной реабилитации.

D. Giess, J. Erdos и C. Wild в обновленном систематическом обзоре продемонстрировали сохранение положительной динамики моторных функций на фоне современных препаратов при наблюдении до 48 месяцев. Вместе с тем авторы отметили, что улучшение респираторных и нутритивных показателей является менее однородным, чем моторный ответ, а одним из наиболее устойчивых предикторов эффективности остается раннее начало лечения и высокий исходный функциональный уровень [10].

Систематический обзор К. Соопер и соавт., посвященный пресимптоматическому лечению, также подтвердил, что терапия нусинерсеном, рисдипламом и онасемногеном абепарвовексом демонстрирует наиболее благоприятные результаты при начале лечения до клинического дебюта заболевания. Эти данные имеют принципиальное значение для развития программ массового неонатального скрининга СМА [11].

По данным крупного систематического обзора, опубликованного в 2026 году А. Mehrabian и соавт. и включившего 131 исследование, терапия нусинерсеном и рисдипламом в целом обеспечивает улучшение или стабилизацию моторной функции при различных типах СМА, однако результаты

в отношении бульбарной функции, респираторного статуса и потребности в вентиляционной поддержке остаются более вариабельными. Авторы подчеркивают необходимость стандартизации долгосрочного мониторинга пациентов [15].

Таким образом, современные литературные данные свидетельствуют о переходе от стратегии симптоматического сопровождения СМА к раннему патогенетическому вмешательству. При этом одной из наиболее значимых нерешенных клинических задач остается определение влияния срока начала терапии на последующую функциональную динамику в условиях реальной клинической практики. Именно этот фактор может иметь решающее значение при формировании индивидуального прогноза заболевания и выборе организационной модели оказания помощи пациентам со СМА.

Обсуждение

Совокупность накопленных клинических данных свидетельствует о том, что срок начала патогенетической SMN-направленной терапии является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов функционального прогноза при спинальной мышечной атрофии. Хотя генетическая природа заболевания определяет первичную недостаточность SMN-белка, клиническая тяжесть СМА формируется не одномоментно, а в процессе прогрессирующей утраты α -мотонейронов. Следовательно, эффективность лечения зависит не только от способности конкретного препарата увеличивать количество функционального SMN-белка, но и от того, сколько жизнеспособных мотонейронов сохраняется к моменту начала терапии — именно этим механизмом объясняется устойчивая связь между более ранним лечением и более выраженным функциональным ответом, зарегистрированная в ключевых рандомизированных исследованиях.

Первые убедительные доказательства этой закономерности были получены в рандомизированном исследовании ENDEAR. R.S. Finkel и соавт. показали, что среди пациентов с инфантильным дебютом СМА моторный ответ на нусинерсен наблюдался у 51% пролеченных, тогда как в контрольной группе такого ответа зарегистрировано не было; одновременно отмечалась более высокая вероятность бессобытийной и общей выживаемости, причем более выраженный эффект был характерен для пациентов с меньшей продолжительностью заболевания до начала лечения [1]. Эти данные впервые продемонстрировали, что патогенетическое воздействие способно не только замедлять естественное течение болезни, но и обеспечивать приобретение новых моторных навыков.

Исследование CHERISH расширило это положение на более поздние формы заболевания. У пациентов с поздним дебютом СМА применение нусинерсена сопровождалось увеличением HFMSE в среднем на 4 балла за 15 месяцев, тогда как в контрольной группе наблюдалось снижение функционального показателя; клинически значимого улучшения HFMSE достигли 57% пациентов основной группы против 26% в группе плацебо. При этом наиболее выраженный ответ отмечался у более молодых пациентов и при меньшем интервале между появлением симптомов и началом лечения [2]. Эта закономерность — более выраженный эффект при меньшей давности заболевания — прослеживается во всех последующих исследованиях независимо от типа СМА.

Наиболее убедительным подтверждением принципа раннего вмешательства служат результаты пресимптоматического лечения. В исследовании NURTURE терапию нусинерсеном начинали у генетически диагностированных детей до появления клинических симптомов; полученные данные продемонстрировали принципиально иной уровень моторного

развития по сравнению с естественным течением заболевания и подтвердили концепцию «терапевтического окна», когда сохранение достаточного пула функционально активных мотонейронов обеспечивает максимальный эффект от увеличения количества SMN-белка [4]. Результаты исследования SPR1NT дополнительно усилили эту доказательную базу: среди 14 пресимптоматических младенцев с двумя копиями SMN2, получивших генную терапию онасемногеном абепарвовексом до развития симптомов, все достигли самостоятельного сидения не менее 30 секунд, причем большинство — в физиологически ожидаемые возрастные сроки [7, 8]. Эти данные фактически демонстрируют максимально возможный клинический эффект ранней коррекции дефицита SMN: речь идет не столько о восстановлении уже утраченной функции, сколько о предупреждении ее потери.

Сходные закономерности установлены и для перорального модификатора сплайсинга SMN2 рисдиплама. В исследованиях FIREFISH терапия рисдипламом у пациентов с СМА I типа сопровождалась улучшением CHOP INTEND и приобретением моторных навыков: после 12 месяцев лечения 29% пациентов могли самостоятельно сидеть не менее 5 секунд, 56% достигли CHOP INTEND не менее 40 баллов, а у 90% увеличение показателя составило не менее 4 баллов [5, 6]. При СМА II и неамбулаторной СМА III типов исследование SUNFISH показало статистически значимое преимущество рисдиплама по моторным показателям в сравнении с плацебо, причем длительное наблюдение подтвердило сохранение эффекта на протяжении последующих лет [9]. Этот факт имеет принципиальное значение для более поздних и медленно прогрессирующих фенотипов СМА, поскольку демонстрирует, что клинически значимым результатом терапии может быть не только прирост, но и стабилизация функции.

Данные отдельных рандомизированных исследований подтверждаются и систематическими обзорами. D. Giess, J. Erdos и C. Wild при анализе исследований с наблюдением до 48 месяцев показали устойчивое улучшение или стабилизацию моторной функции на фоне современных SMN-направленных препаратов, отметив при этом, что респираторные и нутритивные исходы остаются более гетерогенными, чем моторный ответ, а наиболее последовательными предикторами эффективности являются раннее начало терапии и высокий исходный функциональный уровень [10]. Систематический обзор K. Cooper и соавт., посвященный пресимптоматическому лечению, на материале исследований NURTURE, RAINBOWFISH, SPR1NT и программ неонатального скрининга подтвердил существенное преимущество терапии, начатой до появления симптомов, по сравнению с лечением уже клинически манифестировавшего заболевания [11]. Крупный обзор A. Mehrabian и соавт. (2026), включивший 131 исследование, показал, что нусинерсен и ридиплам в целом обеспечивают улучшение или стабилизацию моторной функции при различных типах СМА, тогда как результаты в отношении бульбарного статуса, респираторной функции и потребности в вентиляционной поддержке остаются более вариабельными, что обосновывает необходимость стандартизации долгосрочного мониторинга [15]. Дополнительные данные о вариабельности ответа на ридиплам и об опыте применения комбинированных схем терапии приведены в систематических обзорах C. Pascual-Morena и соавт. [12] и M. Bemanalizadeh и соавт. [13], авторы которых подчеркивают ограниченность долгосрочных сравнительных данных.

Подавляющее большинство приведенных доказательств получено в когортах детей и младенцев, поскольку СМА традиционно рассматривается как заболевание преимущественно раннего возраста, а регистрационные исследования были спланированы именно для этой популяции. Вместе с тем

значительная часть пациентов, особенно с СМА II и III типов, доживает до подросткового и взрослого возраста без генетического подтверждения диагноза или без доступа к патогенетической терапии — в первую очередь в силу позднего внедрения SMN-направленных препаратов в реальную клиническую практику отдельных стран. Для таких пациентов инициация терапии в возрасте старше 16 лет происходит спустя годы после закрытия «терапевтического окна», описанного в исследованиях NURTURE и SPR1NT, а исходное состояние — длительность заболевания, объем сохранных мотонейронов, выраженность контрактур и сколиоза, зависимость от респираторной и нутритивной поддержки — принципиально отличается от такового у пресимптоматических младенцев. Поэтому прямая экстраполяция величины ожидаемого эффекта из педиатрических исследований на пациентов, начинающих лечение после 16 лет, требует осторожности: целью терапии в этой группе чаще становится не столько приобретение новых моторных навыков, сколько сохранение уже достигнутых возможностей — самостоятельного сидения, выполнения трансферов, использования верхних конечностей, управления инвалидной коляской или самостоятельной ходьбы.

С методологической точки зрения интерпретация динамики функциональных шкал также должна учитывать возраст пациента. У младенцев увеличение CHOP INTEND может отражать не только лечебный эффект, но и физиологическое моторное развитие, тогда как у пациентов старше 16 лет двигательная функция при естественном течении СМА, как правило, уже достигла плато или снижается; поэтому любое улучшение или устойчивая стабилизация показателей HFMSE и RULM у таких пациентов с высокой вероятностью связаны именно с патогенетическим лечением, а не с возрастным развитием. Этот довод особенно важен для оценки результатов лечения у поздно диагностированных и поздно пролеченных пациентов, для которых сам

факт остановки прогрессирования уже представляет собой клинически значимый исход.

Совокупность приведенных данных показывает, что современное лечение СМА не должно сводиться исключительно к назначению патогенетического препарата. Даже при выраженном моторном ответе необходима полноценная мультидисциплинарная модель ведения пациента, включающая невролога, специалиста по нервно-мышечным заболеваниям, пульмонолога, реабилитолога, ортопеда, специалиста по нутритивной поддержке, физиотерапевта и при необходимости гастроэнтеролога. Важным компонентом наблюдения остается профилактика ортопедических осложнений: формирование контрактур и прогрессирование сколиотической деформации ограничивают реализацию сохранного моторного потенциала, поэтому пациент может иметь объективное улучшение нервно-мышечной функции без соответствующего прироста по шкале HFMSE из-за вторичных структурных изменений опорно-двигательного аппарата. Результаты функциональных шкал у пациентов старше 16 лет, многие из которых уже имеют сформированные ортопедические осложнения, всегда следует интерпретировать в контексте общего клинического состояния, а не в виде изолированного числового показателя.

Отдельного внимания заслуживает вопрос доказательной базы для пациентов, у которых патогенетическая терапия инициируется после 16 лет. Поскольку регистрационные рандомизированные исследования практически не включали такую популяцию, основным источником сведений остаются наблюдательные когорты, серии случаев и данные национальных и региональных регистров СМА. Создание подобных регистров позволяет оценивать возраст диагностики, время до начала терапии, функциональные показатели, респираторные и нутритивные исходы, безопасность лечения и

долгосрочную выживаемость в условиях реальной клинической практики, в том числе у пациентов, не охваченных классическими педиатрическими исследованиями. Одновременно результаты пресимптоматического лечения и программ неонатального скрининга сохраняют значение прежде всего для профилактики подобных ситуаций в будущем: раннее генетическое выявление СМА у новорожденных способно предотвратить формирование той группы поздно диагностированных пациентов, эффективность лечения которых в настоящее время приходится оценивать ретроспективно и с меньшей определенностью.

К ограничениям представленного анализа литературы следует отнести гетерогенность включенных исследований по типам СМА, возрасту участников, применяемым SMN-направленным препаратам и длительности наблюдения, а также малочисленность прямых сравнительных данных, отдельно оценивающих эффективность терапии у пациентов старше 16 лет. Большая часть выводов о преимуществе раннего лечения экстраполирована из педиатрических когорт, что ограничивает возможность точной количественной оценки эффекта для более поздно пролеченных пациентов и указывает на необходимость специально спланированных проспективных исследований и анализа реальных регистров в этой группе.

Тем не менее общая направленность рассмотренных данных полностью согласуется с современной доказательной базой: при СМА терапевтический результат напрямую связан со временем сохранения жизнеспособных мотонейронов, и концепция «чем раньше, тем лучше» имеет не только организационное, но и фундаментальное патофизиологическое обоснование. Применительно к пациентам старше 16 лет это означает, что даже отсроченная терапия сохраняет клиническую целесообразность, однако ожидаемый функциональный результат смещается от приобретения новых навыков к

стабилизации имеющихся, что должно учитываться при формировании индивидуальных целей лечения и информировании пациента и его семьи.

Заключение

Анализ современной литературы показывает, что раннее начало SMN-направленной патогенетической терапии остается одним из ключевых модифицируемых факторов, определяющих функциональный прогноз при спинальной мышечной атрофии: результаты рандомизированных исследований ENDEAR, CHERISH, NURTURE, SPR1NT, FIREFISH и SUNFISH, а также систематических обзоров Giess и соавт., Cooper и соавт. и Mehrabian и соавт. согласованно демонстрируют более выраженное улучшение моторных функций и более высокую вероятность приобретения новых двигательных навыков при более раннем терапевтическом вмешательстве.

Вместе с тем большинство этих данных получено в педиатрических когортах, тогда как доказательная база в отношении пациентов, у которых диагностика и начало патогенетической терапии происходят в возрасте старше 16 лет, остается существенно более ограниченной. Для этой группы пациентов, часто имеющих длительный анамнез заболевания, сформированные контрактуры, сколиоз и различную степень дыхательной и нутритивной недостаточности, целью лечения чаще является стабилизация или замедление утраты функции, а не приобретение новых моторных навыков; при этом улучшение моторных показателей не всегда сопровождается сопоставимой положительной динамикой дыхательного и нутритивного статуса.

Это обосновывает необходимость сочетания патогенетической терапии с непрерывным мультидисциплинарным наблюдением, респираторной поддержкой, нутритивной коррекцией, реабилитацией и профилактикой ортопедических осложнений вне зависимости от возраста начала лечения.

Современная стратегия ведения СМА должна быть ориентирована не только на лечение уже клинически манифестировавшего заболевания у детей, но и на своевременную диагностику и патогенетическую терапию пациентов, оставшихся вне поля зрения системы здравоохранения в более раннем возрасте, включая развитие программ неонатального скрининга для профилактики подобных случаев в будущем.

Таким образом, минимизация временного интервала между диагностикой и началом SMN-направленной терапии, создание национальных и региональных регистров пациентов со спинальной мышечной атрофией и проведение проспективных исследований, специально ориентированных на пациентов старше 16 лет, должны рассматриваться как ключевые направления совершенствования современной системы медицинской помощи при этом заболевании.

Литература

1. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017;377(18):1723–1732. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.
2. Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A., et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2018;378(7):625–635. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.
3. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017;377(18):1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198.
4. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J., et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim

efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):842–856. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.007.

5. Baranello G., Darras B.T., Day J.W., et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2021;384(10):915–923. DOI: 10.1056/NEJMoa2009965.

6. Darras B.T., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med.* 2021;385(5):427–435. DOI: 10.1056/NEJMoa2102047.

7. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* 2022. DOI: 10.1038/s41591-022-01866-4.

8. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* 2022. DOI: 10.1038/s41591-022-01867-3.

9. Mercuri E., Deconinck N., Mazzone E.S., et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):42–52. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7.

10. Giess D., Erdos J., Wild C. An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies. *Eur J Paediatr Neurol.* 2024. DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.06.004.

11. Cooper K., Nalbant G., Sutton A., et al. Systematic Review of Presymptomatic Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Int J Neonatal Screen*. 2024;10(3):56. DOI: 10.3390/ijns10030056.
12. Pascual-Morena C., et al. Efficacy of risdiplam in spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2024.
13. Bemanalizadeh M., et al. Combination therapies in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2025.
14. Clinical perspectives: Treating spinal muscular atrophy. *Molecular Therapy*. 2024. PMID: 38894541. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.06.020.
15. Mehrabian A., Auguste P., Grove A., et al. Effectiveness and Safety of Nusinersen and Risdiplam in Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2026;13(2):218–241. DOI: 10.1002/acn3.70274.